

症例報告

内耳道内に原発した悪性リンパ腫の1例

峠 理絵^{1)*}, 岩瀬 正顕²⁾, 近藤 蒼之¹⁾

1) 関西医科大学総合医療センター脳神経内科

2) 関西医科大学総合医療センター脳神経外科

要旨: 61歳男性、歩行時のふらつきと難聴で発症した。当初は突発性難聴と診断されていた。発症3ヶ月後のMRIにて異常を認めしたが、経過観察となっていた。発症7ヶ月後、味覚障害、右顔面神経麻痺と右下顎の疼痛、右側頭部痛や小脳失調が次々に出現した。髄液検査にて単核球優位の細胞数増多、蛋白上昇、糖低下、soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) 上昇を認めた。MRIでは右内耳道から中小脳脚に造影増強効果を伴った腫脹性病変が検出され、ガリウムシンチグラフィでは同部位にガリウムが集積した。腫瘍摘出時、病理学的に中枢性原発悪性リンパ腫と診断した。聴神経鞘腫との鑑別には、MRI所見、ガリウムシンチグラフィ、髄液sIL-2Rの上昇が有用であった。

Key words: 悪性リンパ腫、内耳道腫瘍、突発性難聴、聴神経鞘腫

はじめに

中枢神経系原発悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma, 以下PCNSLと略記) の頻度は、原発性脳腫瘍の2~6%であり、PCNSLの5.6%の頻度で視神経を除く脳神経に出現する¹⁾。内耳道あるいは小脳橋角部に出現した場合、聴神経鞘腫との鑑別が重要である²⁾。聴神経鞘腫は、前庭神経における中枢と末梢の接合部のシュワン細胞から発生する³⁾。初発症状は難聴や耳鳴、平衡障害であることが多く、年余にわたって進行し、顔面の筋力低下や感覚鈍麻、小脳失調が出現する³⁾。内耳道に原発する悪性リンパ腫は、聴神経鞘腫と同様の症状の進行を呈するが、より亜急性の経過をとりやすい²⁾。聴神経鞘腫の画像所見が内耳道を拡大しながら緩徐に小脳橋角部に進展するのを反映した、いわゆる“コンマ状”の形を呈するのに対して⁴⁾、悪性リンパ腫では神経に沿った腫瘍浸潤によって、腫脹した神経自体が均一に造影される^{5)~14)}。しかし、病初期に脳スクリーニングでの同定は困難なことがある¹³⁾。内耳MRIにおけるheavily-T₂強調画像や造影T₁強調画像が診断に有用な情報を提供し得る²⁾¹⁵⁾。

我々は、診断に至るまでに複数の医療機関を受診した内耳道原発の悪性リンパ腫の1例を経験したので報告する。6番目の医療機関で施行した造影MRI所見により当科に紹介され、病理学的検査により確定診断に至った。

症 例

症例: 61歳、男性

主訴: 歩行時のふらつき、右難聴

既往歴: 原発性免疫不全症を示唆するような、繰り返す肺炎、

中耳炎、髄膜炎等の既往なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: X年4月、歩行時のふらつきが出現した。A耳鼻咽喉科、B病院脳神経外科を受診し、頭部単純MRIで異常を認めなかったが、症状は持続、増悪した。6月より右難聴と耳鳴を自覚し、C病院脳神経内科を受診した。7月に施行された頭部単純MRI (Fig. 2A, B) では、後方視的には聴神経に沿った異常を確認できたが、この時点では指摘できなかった。A耳鼻咽喉科におけるステロイド点滴や対症療法を含めた薬物治療は無効であり、聴力悪化は持続した。9月には味覚障害が出現し、10月にはD耳鼻咽喉科、E病院耳鼻咽喉科を受診した。ステロイド鼓膜内注入療法や高気圧酸素療法を試みたが、聴力は改善しなかった。同月より右顔面神経麻痺と右奥歯、下顎の疼痛も出現した。B病院耳鼻咽喉科に紹介され、受診した。頭部造影MRIにて右小脳橋角部に病変を認めた。11月に入り右側頭部痛と更なるふらつきの悪化を認めたため、同月上旬に当科に緊急入院した (Fig. 1)。

入院時一般身体所見: 血圧131/78 mmHg、脈拍87分、体温36.4°C、SpO₂ 99%、頭頸部や胸腹部に異常所見なし。神経学的所見: 意識清明、項部硬直や明らかな認知機能障害はなかった。脳神経系では、右注視で高振幅、低頻度のプルンス眼振、右三叉神経第2、3枝領域の感覚鈍麻、眼輪筋と口輪筋の軽度筋力低下、右高度感音性難聴を認めた。運動系では、右上肢のみに協調運動障害を認めた。また、閉脚立位にて動揺してバランスを崩し、閉眼することができないためRomberg試験は評価不能であった。Mann 姿勢やつぎ足歩行は不能であった。

検査所見: 血液、一般生化学検査で異常なし、血清IgGは989 mg/dl で正常、各種腫瘍マーカーや自己抗体は陰性であっ

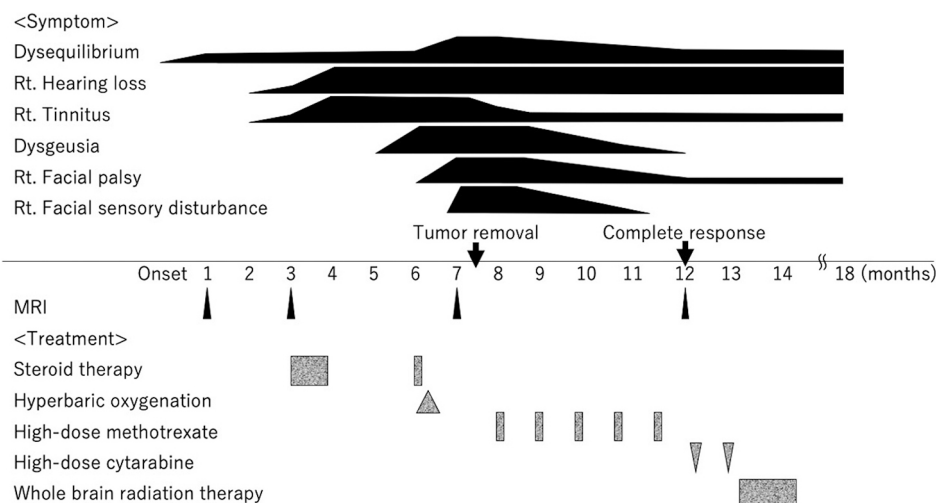


Fig. 1 Clinical course of the present case.
 Rt, right.

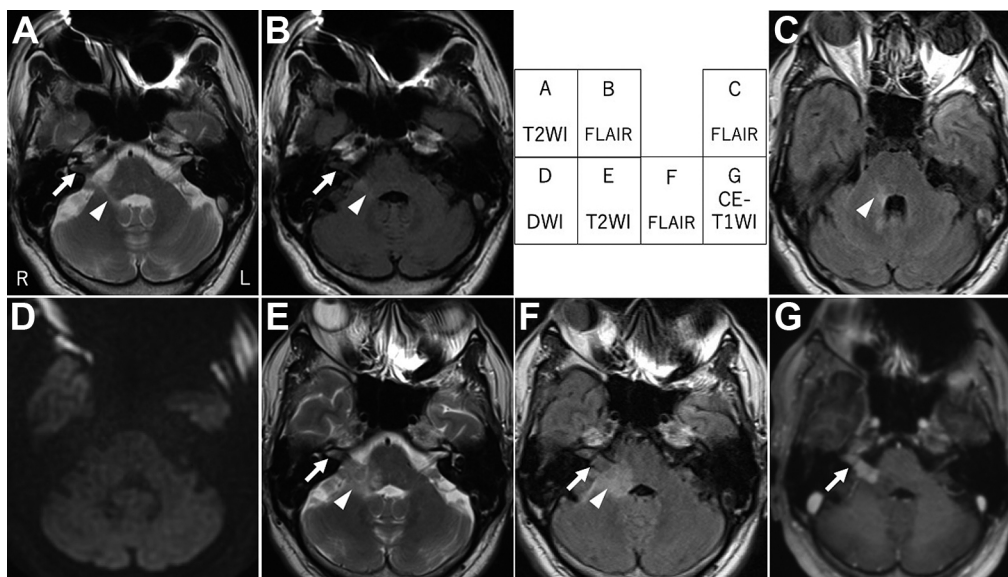


Fig. 2 Brain MRI performed three months after onset (A, B) and at admission (C–G).

At the time of three months after onset, axial T₂-weighted imaging showed linear, high-intensity lesion in the right middle cerebellar peduncle (arrowhead) and reduced-intensity lesion in the internal auditory canal on the right side (arrow), with comparison to the left side (A). Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging showed linear, high-intensity lesion in the right middle cerebellar peduncle (arrowhead) (B). On admission, axial T₂-weighted and FLAIR imaging showed high-intensity lesion in the right pontine expanding to the middle cerebellar peduncle (arrowhead) and swelling of the auditory nerve (arrow) (E, F). Axial T₁-weighted imaging with gadolinium-enhancement showed homogeneously enhancing lesion in the right auditory nerve (arrow) (G). At the trigeminal root entry zone, FLAIR imaging showed high-intensity lesion in the dorsal part of the right pons (arrowhead) (C). Diffusion-weighted imaging showed no change of signal intensity in the right cerebellopontine-angle lesion (D). DWI, diffusion-weighted imaging; T₂WI, T₂-weighted imaging; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; CE-T₁WI, contrast-enhanced T₁-weighted imaging.

た (Table 1). また、梅毒、HIV、新型コロナウイルス感染はなかった。髄液検査では単核球優位の細胞数増多 (158/μl, 単核球 100%), 蛋白上昇 (312 mg/dl), 糖低下 (21 mg/dl, 血糖 107 mg/dl) を認めた。血清 sIL-2R は 262 U/ml と正常範囲であったが、髄液 soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) は 451 U/ml

(正常 50 未満) と上昇していた。髄液細胞診では、核形不整、クロマチン増量を伴った N/C 比の高い異型細胞を認めたが、診断には至らなかった。

画像所見: X 年 7 月 (発症 3 ヶ月後) に施行された頭部単純 MRI では、T₂ 強調画像、FLAIR 画像にて聴神経に沿った高信号

Table 1 Laboratory data on admission.

Complete blood count		Biochemistry	
White blood cell	7,200/ μ l	ACE	9.0 IU// (7.7–29.4)
Red blood cell	4.3×10^6 / μ l	Serum immunological test	
Hemoglobin	14.1 g/dl	IgG	989 mg/dl (870–1,700)
Hematocrit	42.1%	sIL-2R	262 U/ml (121–613)
Platelet	21.3×10^4 / μ l	Anti-nuclear antibody	Negative
Tumor biomarkers		Anti-RNP antibody	Negative
CEA	1.6 ng/ml (0–5)	Anti-SSA antibody	Negative
CA19-9	7.7 U/ml (0–37)	Anti-Tg antibody	Negative
AFP	2.3 ng/ml (0–10)	Anti-TPO antibody	Negative
PIVKA-II	39 AU// (0–40)	Anti-AQP4 antibody	Negative
NSE	10.9 ng/ml (0–15)		
PSA	1.1 ng/ml (0–4)		

CEA, carcinoembryonic antigen; CA19-9, carbohydrate antigen19-9; AFP, alpha-fetoprotein; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II; NSE, neuron-specific enolase; PSA, prostate-specific antigen; ACE, angiotensin converting enzyme; IgG, Immunoglobulin G; sIL-2R, soluble interleukin-2 receptor; RNP, ribonucleoprotein; Tg, thyroglobulin; TPO, thyroid peroxidase; AQP4, aquaporin 4.

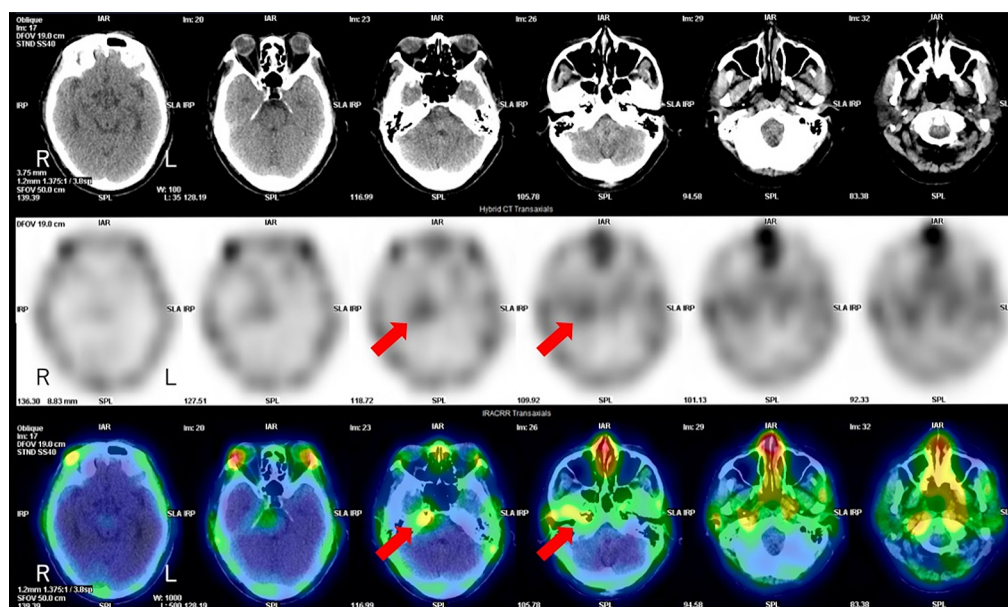


Fig. 3 The finding of gallium-67 (^{67}Ga) single-photon emission-computed tomography-computed tomography (SPECT-CT). ^{67}Ga SPECT-CT showing abnormal accumulation in the right internal auditory canal (red arrow).

域を認め (Fig. 2A, B), さらに T_2 強調画像における右内耳道の信号強度が左に比べ低下していた (Fig. 2A). 入院時 (発症 7 ヶ月後) の頭部 MRI では, T_2 強調画像, FLAIR 画像にて右聴神経の肥厚と右中小脳脚から橋背外側部に及ぶ高信号域を認め (Fig. 2C, E, F), 造影後の T_1 強調画像にて肥厚した右聴神経から中小脳脚にかけて均一な造影効果を認めた (Fig. 2G). 拡散強調画像では, 右小脳橋角部病変における信号強度の変化を認めなかつ

た (Fig. 2D). Gallium-67 (^{67}Ga) single-photon emission-computed tomography-computed tomography (SPECT-CT) では, 上記 MRI 病変部位に一致して ^{67}Ga の集積を伴った (Fig. 3). 体幹 CT ではリンパ節腫大や悪性所見はなかった.

入院後経過: 診断確定のため, 開頭腫瘍摘出術を施行した. 病理学的検査では, HE 染色にて N/C 比の高い異形細胞が存在した (Fig. 4A). この異形細胞は上皮性腫瘍を示す AE1/3 は陰

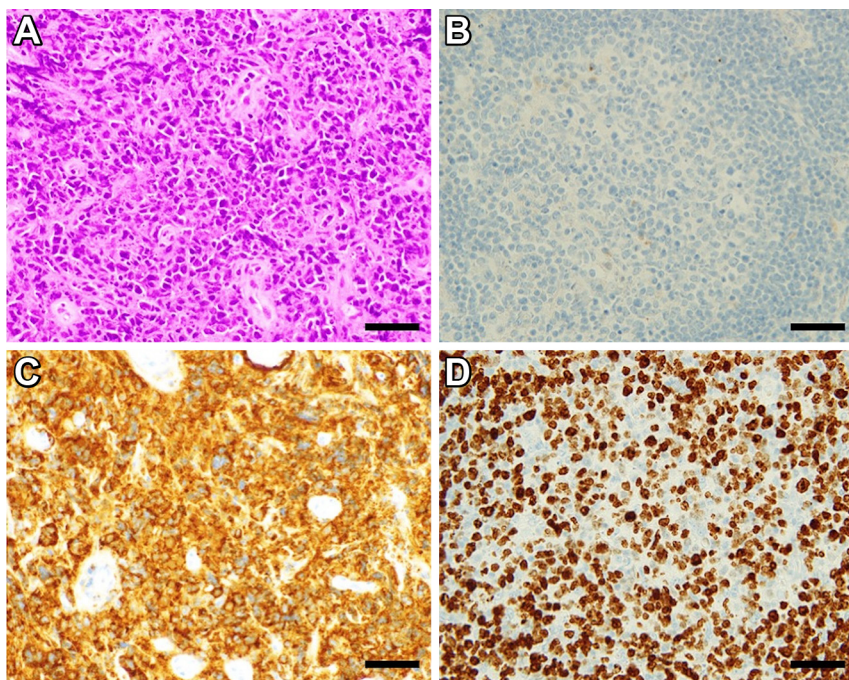


Fig. 4 Pathologic analysis of the resected tumor in the right auditory canal.

Hematoxylin-eosin staining showing atypical cells with a high nuclear/cytoplasmic ratio (A). Immunostaining shows that these lymphomatous cells are negative for AE1/3 ruling out epithelial origin (B) and positive for CD20 (C) and MIB-1 (D), suggesting malignant lymphoma. Scale bar, 50 μ m.

性 (Fig. 4B) かつ CD20 陽性であった (Fig. 4C). MIB1 陽性細胞は 80% であった (Fig. 4D). 以上より、中枢神経系原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と診断した。大量メソトレキセート療法を 5 コース、その後、大量シタラピン療法を 2 コース施行した。頭部 MRI、 18 F-Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography 検査にて画像上の病変の消失を確認した。X+1 年 5 月下旬より全脳照射 (計 23.4 Gy) も行った。診断後 11 ヶ月時点で、右難聴と軽度のふらつきが残存したが、日常生活を送ることができ再発を認めなかった (Fig. 1)。

考 察

本症例の注目すべき点は、当初、突発性難聴としてステロイドを含めた様々な治療が長期間行われ、確定診断までに時間を要した。最終的には病理診断が必要であったが、髄液 sIL-2R の上昇や 67 Ga SPECT-CT における Ga の集積が聴神経鞘腫との鑑別に有用であった。内耳道に原発する悪性リンパ腫は稀であるが (PubMed にて “internal auditory canal, lymphoma” で検索、医中誌 Web にて “内耳道、悪性リンパ腫” で検索、共に 2023 年 10 月 26 日時点)、これまで症例報告された 10 例と本症例を合わせた 11 例の臨床的特徴を Table 2 に示す^{5)~14)}。平均発症年齢は 53.5 ± 16.6 歳で、発症年齢の分布としては中年期発症が多いが、青年期から老年期まで幅広く、男女比は 7:4 であった。初発症状では、9 例で難聴、6 例で平衡障害、3 例で耳鳴りを認め、これは聴神経鞘腫における初発症状のパターンと類似した³⁾。事実、11 例中 5 例で、確定診断前に聴神経鞘腫と臨床判断されていた。症例 4 では、聴神経鞘腫と診断された後、症状が数ヶ月間で悪化した⁶⁾。本症例においても、数ヶ月単位で症

状の悪化を認め、良性腫瘍の経過とは異なった。確定診断の方法としては、髄液細胞診によって診断されたものが 3 例、脳病理によって診断されたものが 6 例であった。さらに、本例を含め 3 例で突発性難聴、2 例でベル麻痺あるいは多発脳神経炎として、ステロイド治療が施行された。症例 9 では、ステロイドパルスにより、顔面神経麻痺や平衡障害が一過性に改善したため、診断に時間を要した¹³⁾。

ここで、本症例における腫瘍の進展について考察する。本症例は、ふらつきで発症し、その後難聴、耳鳴りが出現した。内耳道内において、まず前庭神経が障害、次いで聴神経が侵され、さらに味覚障害が顔面神経麻痺に先行して出現したことについては、内耳道底における中間神経が先に障害され、その後顔面神経に及んだと考えた。橋被蓋のレベルでは、三叉神経根入口部から脳幹内に走行する三叉神経線維、三叉神経主知覚核が存在するため、これら領域の障害による顔面の触覚低下をきたし、また中小脳脚病変による小脳失調を呈したものと推察した。ステロイド不応性の感音性難聴と判断した時点で、内耳道病変をターゲットとした MRI 精査を行えば、より早期に治療開始できた可能性があった。

PCNSL 診断における髄液マーカーとしては、sIL-2R (保険診療)、interleukin (IL) -10 (自費診療)、 β 2-microglobulin (自費診療) が挙げられる。前方視的に画像上 PCNSL が疑われる患者とその他脳病変患者の術前髄液マーカーを解析した篠山らの報告では、上記 3 種の腫瘍マーカーはいずれも PCNSL 群で有意に上昇していた¹⁶⁾。髄液 IL-10 の感度、特異度がともに 97% であり診断に最も有用であった。髄液 sIL-2R、 β 2-microglobulin は、感度、特異度ともに IL-10 と比較して低く、診断精度は劣っ

Table 2 Clinical characteristics in the patients with malignant lymphoma of the internal auditory canal.

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	This case
Author	Wang	Jayashankar	Asanome	Hashimoto	Markovic	Katsumi	Wenzel	Lenarz	Angeli	Ryou	Tohge
Age	57	80	58	70	47	21	36	68	56	35	61
Sex	M	M	F	F	M	M	M	F	F	M	M
Disease duration before diagnosis (m)	1.5	3	6	4	<1	3	1.5	<1	15	<1	7
Primary symptoms	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y
Hearing loss	Y	N	N	Y	N	N	N	N	N	N	Y
Tinnitus	N	Y	Y	Y	Y	N	N	N	N	N	Y
Dysequilibrium	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	Y
Vertigo	N	Y	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Facial palsy	N	N	Y	N	N	N	Y	N	N	N	N
Otalgia	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Y	N
Laboratory data	—	—	Normal sIL-2R	—	—	—	Anemia, lymphocytopenia, neutropenia	Normal	ESR 44 mm/h	—	Normal sIL-2R
CSF analysis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cell count (μ l)	—	—	18	—	28	14	Pleocytosis	Elevated	Elevated	—	158
% lymphocytes (%)	—	—	100	—	81	—	—	—	—	—	100
Protein (mg/dl)	—	—	50	—	—	—	—	Elevated	—	—	312
Glucose (mg/dl)	—	—	—	—	—	9	—	—	—	—	21
sIL-2R (U/ml) (<50 U/ml)	—	—	51.3	—	—	—	—	—	—	—	451
Cytology in CSF	—	—	LB-like cells	LB-like cells, CD20+ cells	Atypical lymphocytes	Atypical lymphocytes	—	Lymphoma cells	—	Lymphoma cells	Atypical lymphocytes
MRI findings	Lt. IAC	Lt. IAC, Ci, Cr, Th	Bil. IAC, Lt. IXX	Lt. IAC	Bil. IAC	Bil. IAC, brainstem	Lt. IAC, Ci	Bil. IAC, meninges	Lt. IAC	Lt. IAC	Rt. IAC
Nuclear medicine study	—	FDG+PET	FDG+PET	—	—	—	—	—	—	—	Gallium scintigraphy
Other data	—	—	Elevated IL-10, β 2-MG (CSF)	—	Mass near the right kidney	—	HIV+, CMV+, EBV+	Past history of CRC	—	Past history of DLBCL	—
Primary clinical assessment	SD	VS	Bell's palsy	VS	Bil. VS	SD	VS	Meningeal metastasis of CRC	Cranial nerve polyneuritis	Infection	VS, SD
Treatment before diagnosis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Steroids	Y	—	Y	—	—	Y	—	—	Y	—	Y
Vasoactive therapy	Y	—	—	—	—	—	Y	—	—	—	—
Manner of diagnostic confirmation	Brain biopsy	Navigation brain biopsy	Brain biopsy	Cytology	CT-guided kidney biopsy	Brain biopsy	—	Cytology	Brain biopsy	Cytology	Brain biopsy

M, male; F, female; Y, yes; N, no; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CSF, cerebrospinal fluid; LB, lymphoblast; Lt., left; Bil., bilateral; Rt., right; IAC, internal auditory canal; Cr, cerebrium; Ci, cerebellum; FDG+PET, 18 F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography; β 2-MG, β 2-microglobulin; HIV, human immunodeficiency virus; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; CRC, colorectal cancer; Th, thalamus; SD, sudden deafness; VS, vestibular schwannoma.

た。ただし、国内において保険診療で測定できることを考慮すると、sIL-2Rは有用な髄液マーカーと考える。また、本症例では⁶⁷Ga SPECT-CTにて右聴神経部位に⁶⁷Gaの集積を認め、良性腫瘍との鑑別や更には悪性リンパ腫の診断に寄与した¹⁷⁾。

内耳道内に悪性リンパ腫が原発することを認識しておくことが重要であり、症例報告した。

文 献

- 1) Malikova H, Koubska E, Weichet J, et al. Can morphological MRI differentiate between primary central nervous system lymphoma and glioblastoma? *Cancer Imaging* 2016;16:40.
- 2) Watanabe K, Cobb MIH, Zomorodi AR, et al. Rare lesions of the internal auditory canal. *World Neurosurg* 2017;99:200-209.
- 3) Harner SG, Laws ER Jr. Clinical findings in patients with acoustic neuroma. *Mayo Clin Proc* 1983;58:721-728.
- 4) Iwai Y, Yamanaka K, Ishiguro T. Surgery combined with radiosurgery of large acoustic neuromas. *Surg Neurol* 2003;59:283-289; discussion 289-291.
- 5) Wang YT, Su HH, Hou Y, et al. Diffuse large B-cell lymphoma of the cerebellopontine angle in a patient with sudden hearing loss and facial palsy. *J Chin Med Assoc* 2007;70:294-297.
- 6) Jayashankar N, Kodur S, Patkar D, et al. Primary lymphoma of internal acoustic meatus mimicking vestibular Schwannoma-A rare diagnostic dilemma. *J Neurol Surg Rep* 2021;82:e1-e5.
- 7) Asanome A, Kano K, Takahashi K, et al. A case of neurolymphomatosis that was diagnosed by acoustic nerve biopsy. *Rinsho Shinkeigaku* 2018;58:93-99.
- 8) 橋本晋一郎, 藤野明人, 中村 要ら. 内耳道悪性リンパ腫の1例. *耳喉頭頸* 1998;70:339-343.
- 9) Markovic N, Ikeda KM, Gob A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma presenting as bilateral internal auditory canal lesions. *Can J Neurol Sci* 2017;44:621-623.
- 10) 勝見さち代, 江崎伸一, 茂木雅臣ら. 急速に進行する難聴, 顔面神経麻痺で発症した両側小脳橋角部腫瘍の一例. *Facial N Res Jpn* 2016;36:93-95.
- 11) Wenzel GI, Götz F, Lenarz T, et al. HIV-associated cerebral lymphocyte infiltration mimicking vestibular schwannoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:1567-1571.
- 12) Lenarz M, Durisin M, Becker H, et al. Primary central nervous system lymphoma presenting as bilateral tumors of the internal auditory canal. *Skull Base* 2007;17:409-412.
- 13) Angeli SI, Brackmann DE, Xenellis JE, et al. Primary lymphoma of the internal auditory canal. Case report and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:17-21.
- 14) Ryou N, Ko DY, Jun HJ, et al. Lymphoma of the internal auditory canal presenting as facial palsy, vertigo, and hearing loss. *J Int Adv Otol* 2015;11:262-263.
- 15) Kumon Y, Sakaki S, Ohue S, et al. Usefulness of heavily T₂-weighted magnetic resonance imaging in patients with cerebellopontine angle tumors. *Neurosurgery* 1998;43:1338-1343.
- 16) 篠山隆司, 田中一寛, 西原賢在ら. 中枢神経原発悪性リンパ腫診断における髄液マーカーの有用性. *Neuro-Oncologyの進歩* 2017;23:9-15.
- 17) Kobayashi H, Kotoura Y, Sakahara H, et al. Schwannoma of the extremities: comparison of MRI and pentavalent technetium-99m-dimercaptosuccinic acid and gallium-67-citrate scintigraphy. *J Nucl Med* 1994;35:1174-1178.

本報告の要旨は、第124回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

COI : 著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

***Corresponding author** : 峠理絵

関西医科大学総合医療センター脳神経内科 (〒570-8507 大阪府守口市文園町10番15号)

Primary central nervous system lymphoma presenting as a unilateral internal auditory canal lesion: a case report

Rie Tohge, M.D., Ph.D.¹⁾, Masaaki Iwase, M.D., Ph.D.²⁾ and Takayuki Kondo, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Department of Neurology, Kansai Medical University Medical Center

2) Department of Neurosurgery, Kansai Medical University Medical Center

Abstract: A 61-year-old man with right hearing loss and staggering for seven months was diagnosed with sudden deafness although previous evaluation with MRI indicated minor abnormal findings. During follow-up, he developed hypogeusia, right facial nerve palsy, pain in right mandible, right-sided temporal pain, and cerebellar ataxia. Cerebrospinal fluid examination at admission revealed reduced glucose concentration and elevated soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) level, whereas serum sIL-2R level was within the normal range. Brain MRI showed a swollen contrast-enhanced lesion extending from the right internal auditory canal to the middle cerebellar peduncle. Gallium-67 (⁶⁷Ga) single-photon emission-computed tomography-computed tomography (SPECT-CT) revealed abnormal accumulation at the lesion site. Pathologic analysis of the tumor after resection led to the diagnosis of primary central nervous system lymphoma. In the present case, the MRI and ⁶⁷Ga SPECT-CT characteristics were distinct from those of vestibular schwannoma. In addition, elevation of sIL-2R in the cerebrospinal fluid but not in serum was useful for differential diagnosis.

Key words: malignant lymphoma, tumors in the internal auditory canal, vestibular schwannoma, sudden deafness

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:349-355

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001939